



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A LA BIOPSIA DEL GANGLIO
CENTINELA FALSO NEGATIVO LUEGO DEL MAPEO SPECT
^{99m}TC-DEXTRAN DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2016-2018**

**PRESENTADO POR
JULIO FRANCISCO MAMANI TITO**

**ASESOR
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA NUCLEAR**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A LA BIOPSIA DEL GANGLIO
CENTINELA FALSO NEGATIVO LUEGO DEL MAPEO SPECT
^{99m}TC-DEXTRAN DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2016-2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
NUCLEAR**

PRESENTADO POR

JULIO FRANCISCO MAMANI TITO

ASESOR

DR: GABRIEL NIEZEN MATOS

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Páginas
Portada	
Índice	
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	4
1.4.2. Viabilidad	4
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	10
CAPITULO III HIPOTESIS Y VARIABLES	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	17
4.1 Diseño metodológico	15
4.2 Diseño muestral	15
4.3 Procedimientos de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	16
4.5 Aspectos éticos	17
CRONOGRAMA	21
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXOS	
Anexo 1: Matriz de consistencia	
Anexo 2: Instrumentos de recolección de datos	

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neoplasia de mama es una de los tumores más frecuentes en el sexo femenino, a nivel mundial y su incidencia va incrementándose progresivamente en las últimas décadas, considerándose como la segunda causa de mortalidad en el sexo femenino.

En el departamento de gineco-oncología, reporto sólo en el departamento de Lima que se logró identificar más de 2,800 nuevos casos de tumores de mama en el sexo femenino, aseguradas, durante el año 2014. De los cuales 2,212 pertenecían a la Red Asistencial Rebagliati, 363 a la Red Asistencial Almenara y 311 a la Red Asistencial Sabogal.

Randal, estudiante de medicina 1948, logro la descripción del “ganglio delfiano” en el cáncer laríngeo. R cabanas en el año 1977, describió el flujo linfático inguinal en el cáncer de pene, mostrando ciertas características en el método de identificación del nodo centinela, sin ser difundida en su momento. Y en 1992 morton. Realiza la técnica de identificación del nodo centinela con la finalidad de mejorar la delimitación del ganglio linfático. Además en el año 1993, se efectuaron estudios multitudinarios con la finalidad de la delimitación precisa del nodo centinela en la neoplasia maligna de mama, post-administración de radioisótopos cercano al tumor y ser identificadas través de una sonda gamma, con gran precisión cuantificando sus cuentas emitidas¹⁹. Pues por muchas décadas se utilizaron una gran variedad de técnicas con el objetivo del mapeo de los ganglios centinelas. Recientemente encaminados en la utilización del azul patente, radioisótopos marcados o mixtas en la identificación de los nodos centinelas seguida de la resección de la misma. La estratificación de los nodos centinelas tiene el propósito específico en la estadificación y la necesidad o no de la linfadenectomía axilar y con el objetivo principal la de minimizar las comorbilidades y las complicaciones que cursan este tipo de procedimientos.²⁵

La versatilidad de los protocolos quirúrgicos en la resección del nodo centinela puede incrementar los falsos negativos, durante el acto quirúrgico de la región axilar. Este valor fue mucho mayor a los inicios del método del nodo centinela, con un gran mejoría en la curva de experiencia por el cirujano del 5-10% de falsos negativos durante el acto quirúrgico de región axilar hasta un 0 a 4.5% de los falsos negativos. En los diferentes estudios publicados del análisis de piezas anatómicas son parte de los falsos negativos. Estas variables están en directa relación con el incremento de la tasa de recurrencias.³³

Actualmente el tratamiento conservador se generalizó en los tumores de seno, que lograron minimizar, significativamente las comorbilidades de la mastectomía, disminuyendo el número de linfadenectomias axilares, que condicionaban tempranamente a complicaciones aguda y crónica. Entre ellas principales complicaciones fue el linfedema, dolor, parálisis y la limitación del hombro. Ya conocido estas comorbilidades. Se ha logrado reafirmar que los tumores seno bien localizados y seguidas del método de identificación del nodo centinela, no son favorecidos con la linfadenectomía total.²⁵

Brogi et al estudiaron 305 ganglios centinelas de 133 pacientes con neoplasia de mama en estadio temprano. Cada ganglio linfático fue preparado por métodos: táctil, frotis histológico y por congelación. Estas técnicas mostraron sensibilidades similares de 93%, 93% y 93%, respectivamente, en hallazgos de macrometástasis. Y las micrometástasis mostraron menor sensibilidad; congelada 27%, táctil 27% y frotis citológico del 30%. Son variables que se analizaron los falsos negativos del ganglio centinela²⁷. Y la biopsia de los nodos centinelas evaluadas con hematoxilina y eosina (H & E) fueron catalogados como falsos negativos hasta en un 10%. De estos se confirmaron con estudios ampliados de citoqueratina(IHC)²⁶.

El Grupo Z0011, realizó estudio multicéntrico; en el cual se logró evaluar 1900 casos de pacientes, desde 1999 hasta el año 2004. Estos casos mostraron tumores de mama localmente localizados, sin adenopatías clínicamente palpables, se logró responder que puede o no ser protocolo la escisión del nodo axilar a pesar de que el nodo centinela sea positivo.³⁴

Falsos Negativos de la Biopsia del Ganglio Centinela.

Es un error en las distintas formas de evaluación dirigida, entre ellas el examen físico, técnica/procedimientos o pruebas complementarias demuestren un resultado normal o sin alteración alguna del ganglio linfático evaluado, cuando en realidad existe la presencia de la enfermedad.

Mencionaremos algunos determinantes de los falsos negativos reconocidos.

Están descrito la manos de cirujanos inexpertos están alrededor del 6.9 y el 9,7%, incrementan el riesgo de recurrencia. En situaciones de axila clínicamente positiva su tasa de falsos negativos es mucho más alta. Los tumores multicentricos y multifocales su tasa falsos negativos del centinela es aproximadamente en un 8%. Y anatómicamente tumores mayores de 5cm, con sensibilidad del 98% y tasa de falsos negativos es del 3%. A mayor tamaño aumenta la tasa de falsos negativos. Además los tratamientos recibidos como por ejemplo el uso de quimioterapia neoadyuvante aumenta los falsos negativos alrededor del 10.7%²⁸

Manejo del nodo centinela con metástasis

La ASCO orientados al estudio histológico en pacientes con ganglio centinela con metastasis positivos para enfermedad metastásica, recomiendan la disección ganglionar, para ello varia en relación al tamaño de micrometastasis que oscilan entre 0,2 y 2mm y en casos de tumores asilados menores de 0.2mm se recomienda evaluación inmunohistoquímica (IHQ).

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores relacionados a falsos negativos en la biopsia del ganglio centinela luego del mapeo isotópico con ^{99m}Tc-dextran en el cáncer de mama (T1-T2, N0, Mx) del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins 2017-2018?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general.

Determinar los factores que están asociados a falsos negativos en la biopsia del nodo centinela luego del mapeo con SPECT ^{99m}Tc-dextran en mujeres con cáncer de mama y axila clínicamente negativa del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2017-2018.

1.3.2 Objetivos específicos.

- Analizar la ubicación de los centinelas que resultan falsos negativos.
- Analizar los falsos negativos de los ganglios centinela marcada con radioisótopos en pacientes con axila negativa y tumor localizado del tumor de mama.
- Determinar la influencia de las características generales de la neoplasia de mama con falsos negativos en la biopsia del nodo centinela luego del mapeo con radioisótopo marcado.
- Explorar las características generales de los tumores como el tamaño tumoral, variedad histológica, grado histológico, invasión linfovascular, los RH, ki-67 y la expresión de HER 2, asocien a falsos negativos en la biopsia del nodo centinela luego del mapeo con radioisótopos marcados.
- Evaluar las características del compromiso metastásico del ganglio centinela con resultado de falso negativo luego del mapeo con radioisótopos en pacientes con neoplasia de seno.
- Analizar la resección del ganglio centinela falso negativo en los cirujanos con o sin experiencia y los protocolos aplicados en la cirugía.

1.4 Justificación de la investigación

En las historias con estudio del nodo centinela en pacientes con neoplasia de mama en estadio temprano (T1-T2 N0 y Mx). Es de suma importancia debido a la capacidad de establecer adecuadamente la escenificación y rápida localización de las estaciones ganglionar de la región axilar para el cirujano. Por tal motivo se considera su utilización en nuestro hospital. Sin embargo existen múltiples variables que conducen que la biopsia de ganglio centinela muestre resultados de falsos negativos posterior a la identificación por linfogammagrafia con sonda

detectora o espect con 99TC-dextran. La comprensión profunda de estos fenómenos asociados nos permitirá aclarar y considerar los factores asociados falsos negativos del ganglio centinela luego de la mapeo linfático, según criterios clínicos, consensuados y técnicos para evitar a la exposición innecesaria a radiación, evitando costos injustificados, garantizar su uso adecuado.

El mapeo del ganglio centinela se considera como la prueba estándar de oro para el estudio detallado del carcinoma ductal e infiltrante. Mejorando constantemente el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global a favor del paciente.

1.5 Limitación del estudio

Limitación espacial en el estudio es solo en pacientes que pertenecen a la red asistencial Rebagliati.

Limitación temporal de este estudio radica en que se realizan la identificación del nodo centinela en el pasado y porque solo será analítico y retrospectivo.

Esta técnica no es útil para el cribado de la neoplasia de seno. Pero es una alternativa que mejora en identificar al nodo centinela. En caso de la no visualización del nodo centinela de la región axilar o casos dudosos que fueran influir en resultados equívocos durante, (el diagnóstico inicial, localización anatómica, intraoperatoria, histopatología y otros factores).

El tiempo libre de enfermedad, supervivencia global, en múltiples estudios reportan que existen factores asociados que lo reducen en un subgrupo de pacientes, los cuales presentan resultados equívocos/ falsos negativos de los nodos centinela.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes.

Ganglio centinela fue denominado por Gould et al. En 1960, fue conceptualizado en la localización anatómica de uno o varios ganglios linfáticos ubicados en la resección total de cuello durante una parotidectomía.¹

En el año 1977, Cabanas RM. Aportaron a comprender la teoría de la base fisiológica del flujo linfático (GC), describiendo el punto linfático específico de drenaje linfático, descrito por primera vez en la neoplasia maligna de pene, demarcando que no sólo se trataba el único punto de metástasis.²

Un gran logro, en el año 1993 cuando David Krag et al. Desarrollaron la aplicabilidad de la sonda gamma en la ubicación e identificación del nodo centinela con el objetivo de estudiar el compromiso de los ganglios axilares. No hasta que posteriormente realizo misma técnica para el estadiaje de la neoplasia de mama. En este estudio utilizó Tc-99m identificando la primera estación ganglionar en el 82 %.^{3,11}

En 1998 Veronesi et al. En Milán, demostró ventajas de la aplicabilidad del isotopo marcado con trazadores que logran identificar el nodo centinela atreves de la sonda gamma probé. Determinar la resección axilar o no, localizadonlo con una sensibilidad del 97,6 %, (vpp), del 97,1 % y en 37,7 % como único nodo centinela positivo fue ubicado con el mapeo del nodo centinela en la neoplasia de mama.⁴

Pamela humeres *et al.* Realizo una revisión retrospectivo de 443 con disección del ganglio centinela de la neoplasia de mama guiada por radiotrazadores con ^{99m}Tc, se analizó la efectividad mostrada del 97%, especificidad del 100%, la sensibilidad

de 89%, el VPP de 100% y el VPN fue 96%. Determinaron que la biopsia de ganglio centinela ayuda a estratificar la presencia o ausencia de metástasis ganglionar.⁵

Montserrat Solà *et al* (2016) Estudio observacional retrospectivo de 2253, entre el 1997 al 2008, con biopsia de ganglio centinela con diferentes tipos histológicos, el más frecuencia fue (carcinoma tubular), efectividad de localización del 94.5%, la biopsia del ganglio, factible en los distintos subtipos histológicos, con excepción de los que fueron negativos a un tipo histológico coloide o adenoma quístico presentan baja tasa metastasica.⁶

Kelly K *et al*. Efectuó ensayo multicentrico prospectivo de 5539, con disección del ganglio centinela. Analizando variables que puedan predecir recurrencia de enfermedad del cáncer de mama. Como la edad y aspecto clínico-patológico. Representando el 76.3% de GC negativo con carcinoma ductal insitu el 79.4%, T1 fue 87.6% y RH un 83.8%. Demostró que los estadios iniciales con centinela negativa la recurrencia loco-regional es raro. Sin embargo en jóvenes con receptores hormonales negativos tenían mayor menor supervivencia global.⁷

J. de Boniface *et al*. Estudio multicentrico de cohorte. Incluyo 3518. Que luego de la biopsia del ganglio centinela negativo, analizaron factores que influyen en la recurrencia axilar que fue 1.6% del total y estos se asociaron a variables como por ejem. El grado histológico, multifocalidad del tumor. Determinando que a técnica de identificación de dos centinelas mejoraría la morbimortalidad en un seguimiento de 10 años.⁸

Umberto Veronesi *et al*. Ensayo aleatorio de 516 con biopsia del ganglio centinela, compararon dos grupos entre ellos GC con o sin metástasis asociados a resección ganglionar axilar. Demostraron ser predictores para metástasis ganglionar la invasión peri-vascular, tamaño tumoral y grado histológico. Las demás variables para ambos grupos no fueron influyentes.⁹ la evaluación del ganglio centinela trae consigo evitar complicaciones comorbilidades, tener pericia con falsos negativos del centinela que representan un 5%.⁹

Donald L. Weaver et al. Análisis retrospectivo observacional analizaron 5611 con neoplasia de mama con o sin metástasis ocultas de la biopsia del nodo centinela axilar que representan el 15.9% (falsos negativos), influidos por multivariados como la edad, tamaño del tumor, considerándose como factores independientes en la supervivencia global del 94.6% y 95.8% respectivamente a Cinco años y los tratamientos adicionales atenúan las recurrencias en el grupos con metástasis ocultas.¹⁰

Bonneau et al. Sugirió que numero óptimo para disección ganglionar en términos de supervivencia de enfermedad es tres ganglios linfáticos.¹¹

kim mk. et al., realizo estudio retrospectivo de 3151. Hallaron que el número de ganglios diseccionados por la identificación del nodo centinela, con la eliminación de dos ellos se correlaciona con la supervivencia global de la neoplasia de mama. Sin embargo la recurrencia fue mucho mayor solo con la remoción un ganglio centinela. Estudio tuvo debilidades por el menor número de participantes que quedaron tras las exclusión.¹²

2.2 Bases teóricas.

Factores de riesgo. Se conoce gran variedad de factores que predispone al desarrollo de la neoplasia de seno en sexo femenino, entre ellos los enumeraremos: la edad, sexo, historia familiar y factores hormonales etc.

La edad y el sexo son determinantes importantes en el de desarrollo de la neoplasia de hasta un 60 a 75% en adultos mayores y ocurre en el 99% en mujeres.

También la historia familiar es común en mujeres con antecedente de tumor de mama asociados a mutaciones genéticas de (BRCA1 y BRCA 2) que se establecieron como predictores hereditarios, que individualizan riesgo y conductas preventivas en este grupo de personas.

En los años 80 se detalles que las células tumorales pueden atravesar y llegar a la cirulacion sanguínea y al flujo linfático; dando lugar a la metástasis.

Desde el año 2000 cambio la teoría de la diseminación en la neoplasia maligna de mama, en base a la supervivencia libre de enfermedad y el grado de diferenciación tumoral, dado que no todos los pacientes recurrían tempranamente, especialmente los estadios I y II, el tiempo libre de recurrencia, fue proporcionar al estadio y el grado de diferenciación tumoral.

La disección de los ganglios axilares, fue manejo estandarizado, para establecer el compromiso metastasico de los ganglios entre los distintos estudios bibliográficos se ha reportado que entre el 50 al 70% de los tumores de mama, resultaron con ganglios axilares histológicamente negativas y el 80% de estos que fueron sometidos a linfadenectomía sufriendo complicaciones agudas y crónicas.³⁰

Se conoce que el compromiso por células tumorales del ganglio linfático de la región axilar, es un factor valioso en el estadiaje y la evaluación detallada del nodo linfático, determinando que sujetos se benefician con la linfadenectomía axilar, predecir tempranamente el tiempo libre de enfermedad, la supervivencia global y seleccionar quienes requerirán tratamiento sistémicos o locales..

Resección Selectiva del Ganglio Centinela.

Es un procedimiento para la identificación, extirpación y biopsia del primer escalon que realiza el sistema linfático de la glándula mamaria, permitiendo estadificar la región axilar y estratificarlos en subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse con manejo conservador de la cirugía axilar. Además esta técnica diagnóstica es multidisciplinaria, conformada por varias especialidades entre ellos Médicos Nucleares, Cirujanos Oncólogos y Patólogos.

Definición del ganglio centinela

Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es el primer nodo o nodos linfáticos, locoregionales que aloja el liquido linfático directamente desde la zona del tumor primario.

Desde el punto de vista quirúrgico, se denomina ganglio centinela uno o varios que cuentan con una actividad característica, que son localizados en las áreas pre-ubicadas por la linfogammagrafía y ubicadas en el acto quirúrgico por detector de centelleo.

Definición del Ganglio secundario.

Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, son uno o varios que exhiben una actividad figurativa del radiotrazador en la línea de avance linfático desde el Ganglio centinela, con frecuencia de menor tasa de radiación y claramente diferenciada.

Desde el punto de vista quirúrgico, son uno o varios ganglios linfáticos previamente delimitados o no por la linfogammagrafía, o una tasa de dosis significativamente menor, que sigue el curso luego de primera estación de la zona que asienta el tumor.

Criterios de indicación. Esta es recomendado en pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma entre ellas son: Carcinomas infiltrantes localizados T1 al T3, siempre que la axila a estudiada sea clínicamente, imagenológica y histopatológicamente negativas. (Carcinoma intraductal con manejo de mastectomía, tamaño tumoral mayor a 3 cm, palpable y alto grado histológico).¹⁸⁻

21

Criterios de exclusión la verificación preoperatoria es sumamente de vital importancia y para detectar el compromiso de los ganglios linfáticos con pruebas de imagenológica (ecografía), histológico-patológico de las adenomegalias de aspecto sospechoso y/o con relación con metástasis por carcinoma inflamatorio, radioterapia previa a dosis de 50Gy, Carcinoma localmente avanzado con compromiso nodal, y tratamiento sistémico recibido.¹⁸⁻²¹

Mapeo linfático

El mapeo linfático, aplica la misma base de concepto del sistema de drenaje de la linfa hacia los ganglios desde la glándula mamaria, esta técnica tiene la aplicación de un radiotrazador como marcador del ganglio o la utilidad de colorante (azul patente) en ocasiones es mixta, los trazadores útiles son: la albumina humana, nanocoloides, sulfuro de amonio y renio son de pequeño tamaño, que son marcadas con Tecnecio99 metastable. Una vez administradas discurren a los micro capilares, progresan rápidamente a los vasos linfáticos, de manera ordenada a los niveles anatómicos axilares, ahí son retenidos por varias horas.

La administración del radioisótopo marcado, puede realizarse por distintas formas entre ellas la de mayor uso por su aplicabilidad y facilidad es la superficial (periareolar o subareolar) y profunda (intratumoral o peritumoral) que demuestra mayor precisión. Esta técnica es importante por la necesidad de evitar las linfadenectomía innecesarias en los pacientes sin compromiso axilar metastásico.²²

Una vez administrado superficialmente, transcurrido los 30 minutos se realiza el mapeo para la visualización del ganglio centinela. Esta técnica localiza uno o varios centinelas, dejando una marca en la piel, bien el mismo día o al día siguiente de la cirugía. Las graficas obtenidas en proyecciones; anterior, oblicua y/o laterales determinar la localización y la profundidad del nodo centinela seguida delimitar sobre la piel con el paciente en la posición supina. Durante la cirugía el ganglio centinela se ubica el punto caliente usando un contador de centelleo manual (gamma-probé) para la posterior procedimiento de disección por el cirujano.¹⁶

Los equipos SPECT-CT muestran imágenes moleculares fusionadas, su utilidad sea a expandido por su tecnología, en muchas circunstancias entre ellas en la no identificación del ganglio centinela en el mapeo convencional o localización anatómica dudada, estos equipos precisan una mejor ubicación y puede facilitar sustancialmente al cirujano, como en situaciones del nodo con aparente actividad bajo o nodo extra-axilares.²⁰ Recomiendan la presencia del médico nuclear en el quirófano para mejor aplicabilidad del procedimiento.

La aplicabilidad de la biopsia del nodo, logra identificas con eficacia el linfonodo con mayor probabilidad de afección del metástasis del tumor, por lo que permite análisis histopatológico minucioso sobre el ganglio en estudio.³¹

La resección del nodo centinela se procesa trans-operatoriamnete para su análisis histopatológico con cortes seriados con hematoxilina o eosina y en algunas ocasiones con inmunohistoquímica (IHQ)

Múltiples estudios refieren que la toma de decisión sobre el manejo adicional del cáncer de mama, depende exclusivamente del examen exhaustivo del ganglio centinela, con la finalidad evitar la mayor tasa de falsos negativos y proporcionar a los pacientes un pronóstico exacto, optimiza el tratamiento adyuvante con el fin de mejorar el mayor tiempo posible, con la supervivencia libre de enfermedad y global. Involucrándonos con los factores que asocien a la negatividad de ganglios. Cuando en realidad presentan enfermedad metastásica.

Se detalla que factores están presentes en los distintos escenarios desde el diagnóstico del tumor primario, localización anatómica del tumor y ganglio linfático, cirujano y histopatológico.

Patología: variantes histológicas.

Según clasifican existen dos tipos histológicos predominantes de la neoplasia maligna de mama; el carcinoma ductal y lobulillar. Se considera en función del crecimiento in-situ o infiltrante. Actualmente se les denomina como micro-invasivos o macro-invasivos o más allá de la membrana basal.

Carcinoma intraductal

Presente alrededor del 15 al 30 % con mayor predominio en mujeres mayores de 50 años, como lesiones no palpables, agrupas con microcalcificaciones.

Carcinoma lobulillar in situ

Consideradas como lesiones predisponentes o pre-malignas de la neoplasia maligna de mama.

Carcinoma infiltrante

Es la variante histológica con mayor presentación entre el 70 a 80%, son de crecimiento glandular o sólido y tienen pobre pronostico.

Carcinoma lobulillar infiltrante

Con presentación entre el 5 y 10% de todas las neoplasias de mama en mujeres.

Carcinoma tubular

Son de presentación muy rara, son de presentación favorable.

Carcinoma mucinoso

Se presentan entre el 1 al 2% predominantemente pacientes adultos mayores, de pronóstico muy favorable.

Carcinoma medular

Se conoce que oscilan entre el 1 al 10 %, se presentan en pacientes más jóvenes, en ocasiones asociadas a mutaciones del BRCA 1.

Factores de presagio de la neoplasia de mama.

De manera resumida mencionamos los factores pronóstico.

Tamaño tumoral

Relacionado como factor

Pronóstico independiente, asociado a mayor tamaño tumoral mayor la tasa de recurrencia de enfermedad.

Grado histológico

Indicador de agresividad tumoral como factor de presagio habitual. Entre sus características son los tumores de formación tubular, pleomorfismo y número de mitosis.

Receptores hormonales

Son predictores de presagio muy bien estudiado por varios años, su importancia va si son hormono dependientes o no. Que predicen si es necesarias en el tratamiento hormonal. Sin embargo, sugiere que los tumores negativos para receptores se asocian a peor pronóstico.

Receptor HER 2

Son receptores importantes en el crecimiento celular, diferenciación y probablemente en la angiogénesis. Asocian de un 18 al 20% de la sobreexpresión en carcinoma infiltrante y son importante en tratamiento dirigido al HER 2.

Ki-67

Hallada en la fase de proliferación, se considera a un factor de presagio y predictivo.

Infiltración linfovascular

Se asocia aproximadamente en un 15% carcinoma ductal infiltrante, es indicador de un pronóstico desfavorable para el paciente con neoplasia maligna de mama en la supervivencia libre de enfermedad.

Afección ganglionar

El compromiso linfonodal de la región axilar es parte del factor de presagio supervivencia libre de enfermedad y global.

Múltiples estudios demuestran que el uso de isótopos marcados con trazadores, localizan con una precisión del 90% con un valor de falsos negativos menos del 5%, siendo la técnica de elección.³² Varios estudios informan la localización del centinela con isótopos en el acto quirúrgico oscilan entre 90 al 98%. El VPP es del 100% VPN es del 98% y rango de falsos negativos es aproximadamente del 5 al 10%.

CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

VARIABLES	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicadores	Escala de medición	Categoría	Valores de la categoría	Medición de verificación
Edad		Cualitativo	20-40	Ordinal	20 a 60 años		Historia clínica
			41-60				
Variedad histológica	Histopatológico	Cualitativo	Positivo/negativo	Ordinal	Ductal	Grado 1	Historia clínica
					Lobulillar	Grado 2	
					Otros	Grado 3	
			Masculino				
Tamaño tumoral	Escala TNM	Cuantitativo	Tamaño tumoral	Ordinal	Nominal		Historia clínica
Mapeo linfático	Técnica	Cualitativo	Positivo/negativo	Ordinal	Región axilar	Gc 1rio	Historia clínica
						Gc 2rio	
Ganglio centinela	Histológico	Cualitativo	Ganglio linfático invadido	Ordinal	Nominal	Micro	Historia clínica
						Macro	
Quirúrgico	Técnica	Cualitativo	Resección si/no	Ordinal	Resección Axilar Resección ganglionar	Si No	Historia clínica
Quimioterapia radioterapia	Tratamiento	Cualitativo	si		Nominal		Historia clínica

CAPITULO IV: METODOLOGIA

4.1 diseño metodológico.

Esta es una investigación observacional, descriptivo, retro-prospectivo, cuantitativo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Rebagliati Martins durante el periodo 2016-2018

La revisión consignada en el registro consignado de las historias clínicas e informes del mapeo linfático con radioisótopos ^{99m}TC spect con dextran

Descriptiva.- Porque mediante la observación de la realidad se describan los valores y las alteraciones de las variables.

Retro prospectiva.- porque inicia en un momento determinado del presente evaluando los variables.

Cuantitativa.- porque el investigador utiliza su diseño para optar evidencia respecto de los lineamientos de la investigación.

Transversal.- porque la recolección de las informaciones de la información de efectúa en un determinado periodo de tiempo.

4.2 Diseño Muestral.

La relación del tamaño poblacional a ser considerado en este estudio tomara en cuenta todos los pacientes con diagnóstico del tumor de mama localizados, con tamaño tumoral (T1, T2 y T3) con axila clínicamente negativa; desde enero del 2015 hasta febrero del 2018 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin.

Criterios de inclusión:

Estos son los aspectos que necesariamente deberán contar los sujetos del estudio
Contar con diagnóstico de neoplasia maligna mamaria bien localizados, sin metástasis local o distancia confinada por estudios de extensión como la tomográfico, ecografía, mamografía, Pet/ct y estudio del linfonodo. Además que cuenten de estudios de mapeo con radioisótopos del ganglio centinela que muestren resultados de falsos

negativos. Que fueron referidos al servicio de medicina nuclear del hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo del 2016- 2018.

Historias clínicas con datos completos.

Con resultados anatopatológicos.

Características del tumor.

Método del mapeo linfático

Edad de los pacientes.

Carcinomas infiltrantes localizados entre 1-3cm (T1 al T3), con axila sea clínica, imagenológica y histopatológicamente negativas (citológica o histológicamente negativa).

Envase a alguno de los siguientes criterios de alto riesgo.

Criterios de exclusión:

Las certificaciones preoperatorio del compromiso ganglionar o metástasis a distancia demostradas de imagen (ecografía, tomografía, resonancia), citológicamente positivas de las adenopatías sospechosas de carcinoma inflamatorio, quimioterapia previa, Radioterapia axilar, Carcinoma con compromiso ganglionar, mujeres gestantes o púerperas, lactantes.

4.3 técnicas de recolección de datos.

Se realizara selección aleatoria de participantes; para proceder al llenado de fichas, información tomada de historias clínicas y fichas validadas por los asistentes del Servicio de Medicina Nuclear.

Fichas elaboradas contendrán datos, la identificación del paciente, edad, sexo, estudio radiológico, localización del tumor diámetro del tumor, estadiaje (TNM), histología (macro/micro metástasis), mapeo linfático, numero de ganglios, diámetro ganglionar, vaciamiento axilar, total de ganglios diseccionados. Recolectadas de informes médicos.

Instrumento:

En ésta investigación se utilizará como instrumento para recopilación de datos una ficha de recolección de datos.

4.4. Procesamiento y análisis de datos

Los análisis estadísticos se realizarán utilizando el software estadístico IBM SPSS versión 24.0, se determinarán el valor predictivo positivo de la técnica de la biopsia del ganglio centinela posterior al mapeo linfático con radioisótopos del cáncer de mama. Se utilizará la prueba paramétrica de T de Student, los valores de p se considerarán estadísticamente significativos menores de 0.005 (al relacionar las variables ganglio centinela falso negativo posterior al mapeo), así como también, se planteará la determinación de sensibilidad y especificidad de los mismos.

En las investigaciones se requiere obtener los datos de los dominios de las siguientes variables.

SENSIBILIDAD es el número de casos de procesos oncológicos de mama con o sin axila comprometidas confirmadas histológicamente; respecto al total de mujeres con mapeo linfático se identificó con estudio anatopatológico.

ESPECIFICIDAD. Es el número de casos de cáncer de mama con axila negativa según estudio anatopatológico la prueba específica negativa con respecto al total de mujeres con ganglio centinela confirmados por estudio anatopatología.

VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP). Total de casos con cáncer de mama positivos que tienen compromiso axilar confirmado por estudio anatopatológico con respecto al total de casos con ganglio centinela positiva.

VALOR PREDICTIVO POSITICO (VPN). Total de casos con cáncer de mama negativos que con tiene compromiso axilar que no tienen compromiso por estudio anatopatológico con respecto al total de casos ganglios centinelas negativos.

FALSOS POSITIVOS. Cantidad de casos con neoplasia de mama evaluados con nodo centinela positivos que resultan negativos a estudio anatopatológico.

FALSOS NEGATIVOS. Cantidad de casos con neoplasia de mama evaluados con nodo centinela negativo que resultan positivos a estudio anatopatológico.

4.6 aspectos éticos

El presente protocolo defiende los datos personales de los participantes en la investigación serán colectadas de historias clínicas, así como solo usará los resultados con fines académicos. De ser necesario aprobado se recurrirá a la aprobación del comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y se realizará sobre los pacientes del servicio de Gineco-oncología y servicio de Medicina Nuclear.

No existe conflicto de intereses en la realización del presente estudio.

No será necesaria la conformación de un Comité de ética ni consentimiento informado de pacientes, debido al diseño metodológico del presente estudio.

CRONOGRAMA AÑO 2017-2018.

	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SET	OCT	NOV	DIC	ENER 2018	FEB 2018
Elaboración del Proyecto de Investigación	X	X									
Investigación Bibliográfica		X	X								
Recolección de la información teórica				X	X						
Análisis de la información						X					
Selección de la información							X				
Síntesis de la información								X			
Elaboración del informe final									X	X	

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Hyland Kerr H. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960;13:77-78.
2. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39:456-466.
3. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Onc*. 1993;2:335-340.
4. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med*. 1998;42(1):49-53.
5. Pamela Humeres A.1 , Javiera González1 , Patricio González1 , Enrique Waugh, et al. Linfonodo centinela en cáncer de mama: correlación entre detección isotópica y quirúrgica *Rev Med Chile* 2016; 144: 66-73.
6. Montserrat Solà , Mireia Recaj , Eva Castellà , Pere Puig et al. Sentinel Node Biopsy in Special Histologic Types of Invasive Breast Cance. *J Breast Health*. 2016 Apr; 12(2): 78–82. Disponible en [10.5152/tjbh.2016.2929](https://doi.org/10.5152/tjbh.2016.2929)
7. kelly k. hunt, md,* karla v. ballman, phd,‡ linda m. mcall, ms, judy c. et al. factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection. results of the acosog z0010 trial papers of the 132nd asa annual meetiing.
8. J. de Boniface1,2, J. Frisell1,2, L. Bergkvist3,4 and Y. Andersson et al. Ten-year report on axillary recurrence after negative sentinel node biopsy for breast cancer from the Swedish Multicentre Cohort Study. © 2016 BJS Society Ltd BJS Published by John Wiley & Sons Ltd. Disponible en: [10.1002/bjs.10411](https://doi.org/10.1002/bjs.10411).
9. Umberto Veronesi, MD,* Giuseppe Viale, MD, FRCPath,†‡ Giovanni Paganelli, MD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study: *Annals of Surgery* • Volume 251, Number 4, April 2010.

10. Donald L. Weaver, M.D., Takamaru Ashikaga, Ph.D., David N. Krag, M.D. et al. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. *enl j med* 364;5 nejm.org february 3, 2011:412.
11. sergi vidal. El ganglio centinela concepto y aplicaciones clínicas en procesos oncológicos de mama y melanoma. *Rev. Esp. Med. Nuclear* 19, 5 (371-387), 2000; 20(1) disponible en:
[file:///C:/Users/usuario/Downloads/10017791_S300_es%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/usuario/Downloads/10017791_S300_es%20(1).pdf)
12. K. Kim, H. Seok P. Jee Ye Kim, S. Kim, S. Nam, S. Park, S. Kim et al. The clinical implication of the number of lymph nodes harvested during sentinel lymph node biopsy and its effects on survival outcome in patients with node-negative breast cancer. *The American Journal of Surgery* xxx (2016) 1-7 disponible en: www.americanjournalofsurgery.com
13. Bonneau C, Bendifallah S, Reyal F, et al. Association of the number of sentinel lymph nodes harvested with survival in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:52-8.
14. Kavallaris A, Camara O, Runnebaum IB. Subareolar blue dye only injection sentinel lymph node biopsy could reduce the numbers of standard axillary lymph node dissection in environments without access to nuclear medicine. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:667- 72.
15. <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html> instituto nacional de enfermedades neoplásicas. [estadisticos-2000-2014](#). [portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html](http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html). Disponible en: <http://www.inen.sld.pe>.
16. AE Giuliano , DM Kirgan , JM Guenther y DL Morton. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *ANNALS OF SURGERY* Vol. 220. No. 3 391-401 Cc 1994 J. B. Lippincott Company.
17. I. Blanca, Díaz, C. Moriyón, L. Santamaría, M.A. Díez, M.T. López. Et al. Biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y cirugía mamaria previa. *Rev Esp Med Nucl.* 2011;30(4):223–228. Disponible en: <http://www.elsevier.es> el <file:///C:/Users/usuario/Downloads/735.pdf>.

18. Bernet L, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Rev Esp Patol. 2014. dx.doi.org/10.1016/j.patol.2013.11.001
19. donal weaver et al. pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Modern Pathology* volume**23**, pagesS26–S32 (2010)
20. Renato A. Valdés Olmos, Daphne D. D. Rietbergen, Sergi Vidal-Sicart. SPECT/CT and sentinel node lymphoscintigraphy. December 2014, Volume 2, Issue 6, pp 491–504.
21. Gary H. Lyman, Mark R. Somerfield, Linda et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. 2016 from 080.082.078.170 Copyright © 2016 American Society of Clinical Oncology.
22. Giovanni Paganelli. Development of sentinel node biopsy, ROLL and IART in early breast cancer at the European Institute of Oncology, Milan. *ecancer* 2017, 11:744 <https://doi.org/10.3332/ecancer.2017.744>.
23. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013/ Elaborado por Willy César Ramos Muñoz y Diego Rolando Venegas Ojeda. - Lima Ministerio de Salud: Dirección General de Epidemiología, 2013. p.:tab., graf. , 21x31cm
24. Sandra h., paola G. Ileana L et al. cancer de mama. *Anales de radiologia mexico* 2009;1:117-12
25. Yan Peng, MD, PhD,1 Raheela Ashfaq, MD,1 Gene Ewing, MD et al. False-Positive Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients Caused by Benign Glandular Inclusions. *Am J Clin Pathol* 2008;130:21-27.
26. Turner RR, Ollila DW, Stern S, et al. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999;23:263–7.
27. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, et al. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative

- examination of sentinel lymph nodes: a study in 1133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005;12(2):173–80.
28. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3480–6.
29. Veronesi U et al. randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–53.
30. [RD Macmillan](#) et al. Preoperative ultrasound-guided node biopsy and sentinel node augmented node sample is best practice. [Enero de 2004](#) Volumen 40, Número 2, páginas 176-178
31. [Lieberman L](#) et al Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. [Radiology](#). 1999 Jun;211(3):835-44.
32. [Han C](#) A mini-review on factors and countermeasures associated with false-negative sentinel lymph node biopsies in breast cancer. [Chin J Cancer Res](#). 2016 Jun;28(3):370-6
33. Helen Mabry et al. Sentinel Node Mapping for Breast Cancer: Progress to Date and Prospects for the Future. (*Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16(1):55.
34. [Armando E. Giuliano, MD](#) et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. (*Ann Surg* 2010;252: 426–433 y *JAMA*. 2011;305(6):569-575).
- 35.

DE LA INVESTIGACION	PREGUNTA DE LA INVESTIGACION	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION	HIPOTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACION DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE INVESTIGACION
Factores asociados a la biopsia del ganglio centinela falso negativo luego del mapeo spect ^{99m} Tc-dextran del hospital nacional Edgardo rebagliati martins 2016-2018	¿Cuáles son los Factores que influyen en los falsos negativos luego del mapeo spect ^{99m} Tc-dextran en la biopsia del ganglio centinela del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016-2018	Determinar los Factores influyentes en los falsos negativos luego del mapeo spect 99-tc dextran del ganglio centinela del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016-2018	Por ser un estudio transversal al descriptivo o esta investigación no tuvo hipótesis	Estudio Observacional descriptivo , transversal, retrospectivo en el servicio de medicina nuclear del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016-2018	Tamaño de la población, toda la población con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano con la técnica de biopsia del ganglio centinela falso negativo posterior a mapeo con radioisótopos	Fichas de recolección de datos a partir de las historias clínicas. Se aplicará la prueba estadística de la t de student y el software SPSS 24.0
		Objetivos específicos	Hipótesis derivadas			

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Apellidos y Nombres:

HC: N°

Edad:

Sexo:

Fecha del examen:

ESTUDIO RADIOLOGICO..... TIPO DE LESION..... DIAMETRO
MAYOR..... LOCALIZACION.....

LOCALIZACION DEL TUMOR: IZQ /DERDIAMETRO.....

DIAMETRO TUMORAL.....CARACTERISTICAS CLINICAS.....

ESTADIO () TNM ()

HISTOPATOLOGIA ()

GOLD ESTANDAR + () - ()

HE DEFINITIVO: : + () - ()

MICROMETASTASIS ()

MACROMETASTASIS ()

PERFIL HORMONAL RE () RP () C ERB2 () OTROS ()

TECNICA DEL MAPEO LINFATICO DE CA DE MAMA ()

POSITIVA () NEGATIVA ()

TECNICA : RADIOISOTOPO () AZUL PATENTE () METODO COMBINADO ()

TOTAL DE LINFONODOS.....MARCARON.....

CARACTERIRTICAS.....DIAMETRO MAYOR.....

HISTOLOGIA

GRADO HISTOLOGICO

DIAMETRO TUMORAL () EMBOLIA TUMORAL ()

COMPROMISO VASCULAR SI/NO. LINFATICA SI/NO PERINEUR SI/NO

CA INSITU ASOCIADO ()

VACIAMIENTO AXILAR: SI/NO

TOTAL DE GANGLIO LINFATICOS DIAMETRO MAYOR